

**ÜBER DEN EINFLUSS VON CLOFIBRAT
AUF DIE FIBRINOLYSE**

Nikolaus Bator

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0040

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

ÜBER DEN EINFLUSS VON CLOFIBRAT
AUF DIE FIBRINOLYSE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
NIKOLAUS BATOR
aus Augsburg

München 1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Goossens

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1976



Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Mein besonderer Dank gilt Herrn
Professor Dr. med. N. Goossens
für die Überlassung des Themas,
die wohlwollende Unterstützung
und die wertvollen Anregungen
zur Erstellung dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	7
Experimenteller Teil	12
Versuchspersonen	12
Meßmethoden	15
Versuchsverlauf	18
Ergebnisse	19
Abbildungen	25
Diskussion	30
Zusammenfassung	34
Literaturverzeichnis	36
Lebenslauf	41

Einleitung

Arteriosklerose und ihre Komplikationen sind neben den malignen Geschwülsten die Haupttodesursachen in den sogenannten zivilisierten Ländern. Ausgesprochene Risikofaktoren für die Entwicklung von arteriosklerotischen und thromboembolischen Prozessen können als gesichert angenommen werden. Hierzu gehören Hypertonie, Adipositas, Hyperlipidämie, Nikotinabusus u.a. In der Behandlung thromboembolischer Prozesse konkurrieren Antikoagulantientherapie, Fibrinolytika und Embolektomie. Sie werden abhängig vom Durchmesser des Gefäßlumens und der Kontraindikationen getrennt angewandt.

Für die fibrinolytische Therapie eignen sich alle Medikamente, die, exogen zugeführt, zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität im Blut führen und somit die Auflösung von Mikro- und Makrogerinnseln bewirken. Die fibrinolytische Aktivität des Blutes kann durch Aktivierung des körpereigenen Plasminogens entweder durch Freisetzung oder über Zufuhr von Aktivatoren vermehrt werden. Solche Vorgänge können auch durch Plasmin oder andere proteolytische Fermente ausgelöst werden.

1933 gelang es Tilett und Garner mit Filtraten von beta-hämolysierenden Streptokokken Humanplasmagerinnsel aufzulösen (55). 1955 wurde die Streptokinase erstmals zur intravasalen thrombolytischen Therapie parenteral appliziert (56) und ist heute wohl als Fibrino- bzw. Thrombolytikum am weitesten verbreitet. Der wesentlichste Nachteil der Streptokinase ist, daß es sich um ein körperfremdes Protein handelt und als solches antigen wirkt. Bei wiederholter Anwendung kann es u.U. zu anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Auf der Suche nach körpereigenen fibrinolytischen Fermenten stieß man auf die Urokinase. Bereits 1885 beschrieb Sahli, daß Urin Fibringerinnsel aufzulösen vermag (45). Diese Wirkung führte man damals auf die Anwesenheit des proteolytischen Enzyms Trypsin im Harn zurück. In neueren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die fibrinolytische Aktivität des Urins auf der Wirkung eines Plasminogenaktivators beruht (59), der als Urokinase bezeichnet wird, und dessen Bildung direkt in der Niere nachgewiesen werden konnte (43). Bei der Behandlung des akuten Myocardinfarktes (5) und eines Rezidivverschlusses nach Streptokinasetherapie (29) wurde die Urokinase mit Erfolg angewandt. Beide Stoffe können wegen ihrer Eiweißstruktur nur parenteral zugeführt werden und sind bisher synthetisch nicht herzustellen.

Auf der Suche nach synthetischen und auch oral wirksamen Fibrinolytika fand man meist kleinmolekulare Verbindungen, von denen man annimmt, daß sie entweder direkt durch Bindung plasmatischer Inhibitoren die fibrinolytische Aktivität im Plasma fördern (direkte Fibrinolytika) oder indirekt durch Freisetzung von Plasminogenaktivatoren aus der Gefäßwand oder den Leukozyten (indirekte Fibrinolytika) eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems bewirken (37a). Die genauen Wirkungsmechanismen dieser fibrinolytisch wirksamen Substanzen sind noch nicht bekannt.

Einige dieser Fibrinolytika seien genannt.

An gesunden Versuchspersonen konnte Goossens nach einmaliger intravenöser Injektion von Heparin eine schwache Lyse 15 Minuten p.i. (Mittelwert 10%), nach Nikotinsäure (45%) und nach Nikotinsäure + Heparin (Sovosal forte^R) (52%) feststellen (24).

Die beobachtete Lyseaktivierung verminderte sich nach 60 Min. um ungefähr die Hälfte und erreichte nach 120 Min. noch geringere Werte.

In vitro konnte mit Nikotinsäure in leukozytenarmem Plasma keine gesteigerte Fibrinolyse nachgewiesen werden (24/60).

Marx und Mitarbeiter fanden bei in vitro-Versuchen mit kleinen Heparindosen (0,5 gamma/ml) eine geringe Zunahme der Fibrinolyseaktivität. Hingegen bei Dosisverdoppelung war diese nicht nachweisbar (38).

Mit Injektionen von pyrogenen bakteriellen Lipopolysacchariden kann ebenfalls in vivo eine Fibrinolysesteigerung erreicht werden. Von diesen Stoffen ist u.a. das gereinigte Lipopolysaccharid aus den Endotoxinen von *Salmonella abortus equi* (Pyrexal^R) untersucht worden (58). Kurze Dauer der hervorgerufenen Lyse (etwa Stunden) und auftretendes hohes Fieber schränken dieses Medikament in der therapeutischen Anwendung ein (37b).

Fearnley et al. konnten eine Fibrinolysesteigerung nach oraler Testosteronpropionateinnahme (15), sowie nach Medikation von Phenformin und Metformin (17), Tolbutamid, Chlorpropamid, ACTH und Prednison nachweisen (16).

Ebenso wird einigen Antirheumatika fibrinolytische Eigenschaften zugesprochen. Goossens konnte bei Azapropazondihydratmedikation keine Fibrinolysesteigerung feststellen (26). Wird dabei jedoch die kernständige Methylgruppe durch eine Trifluormethylgruppe ersetzt, so treten nach Wagner-Jauregg (57) zusätzlich zu den antiphlogistischen auch fibrinolytische Eigenschaften auf, die in der Wirkungsintensität

etwa den ebenfalls CF_3 -Gruppen enthaltenden Flufenam- und Niflumsäurepräparaten entsprechen.

Alkohol soll auch die Fibrinolyse fördern (31).

Thomson et al. fanden nach 15-20 minutenlanger körperlicher Anstrengung eine deutliche Lysesteigerung, die nach 30 Min. wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt war (53). Sie vermuteten, daß diese Wirkung auf eine vermehrte Adrenalin ausschüttung zurückzuführen sei. Denn ca. 20 Min. nach Adrenalininjektion (0,25 - 0,5 mg, subcutan appliziert) beobachteten sie ebenfalls eine deutliche Fibrinolysesteigerung, die nach weiteren 15 - 30 Min. zum Kontrollwert abgesunken war.

Clofibrat (Äthyl- α -p-Chlorphenoxyisobutyrat) und dem schon früher verwendeten Kombinationspräparat Clofibrat plus Androsteron werden von einigen Autoren - wenn auch nur kurzfristig - fibrinolytische Aktivität zugesprochen. Andere fanden keine Änderung, manche sogar eine Abnahme der fibrinolytischen Aktivität.

Die lipidsenkende Wirkung des Clofibrates ist unbestritten. Sie wurde erstmals 1962 von Thorp et Waring bei dem oben genannten Kombinationspräparat beschrieben (54). Weitere Untersuchungen zwischen dem Kombinationspräparat und Clofibrat ergaben keinen Wirkungsunterschied auf den Lipidspiegel. Erhöhte Triglyceridwerte werden ausgeprägter gesenkt als erhöhte Cholesterinwerte. Im Normbereich liegende Tri.- und Chol.-werte sinken unter Clofibratmedikation nur wenig. (4,9,19,21,33,34,35,47)

Legt man die Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson (20) zugrunde, so ist Clofibrat beim Typ IV (endogene Hypertriglyceridämie) neben Typ III (broad β - disease) am wirksamsten (46,47).

Die widersprüchlichen Ergebnisse in Bezug der fibrinolytischen Aktivität des Clofibrates veranlaßten uns mit der "Standardisierten Papierfibrinolyse" nach Goossens (25), einer neuen quantitativen Untersuchungsmethode, die Beeinflussung der Fibrinolyse durch Clofibrat zu bestimmen. Zum Vergleich führten wir auch die Spontanfibrinolysebestimmung ("clot-lysis-time") nach Fearnley (14) durch. Im Rahmen dieser Gruppenarbeit wurden von Ebermaier (13) neben anderen Gerinnungsfaktoren auch der Plasmafibrinogenspiegel bestimmt. Diese Werte werden in der vorliegenden Arbeit mitangeführt.

Experimenteller Teil

Versuchspersonen

Die Versuchspersonen wurden in 4 Gruppen eingeteilt.

Gruppe A: Kontrollgruppe aus 10 Personen (6w., 4m.) im Alter zwischen 25 und 38 Jahren (Durchschnittsalter $27 \pm 3,9$ J), die klinisch gesund waren und während des Versuchszeitraumes außer Clofibrat (Regelan^R) keine weiteren Medikamente einnahmen.

Gruppe B: 10 Patienten (2w., 8m.) im Alter zwischen 45 und 77 Jahren (Durchschnittsalter $60 \pm 8,9$ J) mit obliterierenden Angiopathien, die seit mindestens 1 Jahr unter peroraler Dauer-Antikoagulantientherapie mit Phenprocoumon standen.

Die klinische Diagnose war in allen Fällen angiographisch gesichert und die Patienten zeigten die Symptomatik der Claudicatio intermittens (schmerzfreie Gehstrecke zwischen 50 und 700 m). Entsprechend der geltenden Richtlinien wurde nach Möglichkeit der Quickwert zwischen 15 - 30% im therapeutischen Bereich gehalten (23,32). Die bereits in der Vorperiode bestehende Antikoagulantienbehandlung wurde bei Versuchsbeginn nicht unterbrochen.

Nahmen die Patienten zusätzlich Medikamente ein, die Nikotinsäurederivate enthielten und somit die Fibrinolyse beeinflussen könnten wie Ronicol^R, Complamin^R oder den Lipidspiegel möglicherweise beeinflussende Präparate (z.B. Essentiale^R, Lipostabil^R und dergl.), (18,39,50), so wurden diese spätestens 14 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt. Belassen wurde die Medikation von Lanicor^R (in 4 Fällen), Digoxin^R und Adelphan^R (je nur 1 Fall).

Gruppe C: 10 Patienten (4w., 6m.) im Alter zwischen 37 und 72 Jahren (Durchschnittsalter $59 \pm 9,9$ J) mit obliterierenden Angiopathien ohne Antikoagulantientherapie (Claudicatio intermittens mit schmerzfreier Gehstrecke zwischen 10 und 800 m).

Die Diagnosen waren ebenfalls angiographisch verifiziert worden. Antikoagulantientherapie wurde nicht durchgeführt, da bei 6 Patienten Kontraindikationen bestanden (Colitis ulcerosa, Ulcus ventriculi, allergische Reaktionen), bei 4 Patienten erst eine bevorstehende Operation durchgeführt werden sollte.

Präparate, die Nikotinsäurederivate enthielten oder eine Beeinflussung der Fibrinolyse vermuten ließen, wurden wiederum 14 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt. Fortgeführt wurde die Behandlung mit Lanicor^R, (in 2 Fällen), Salipresinol^R, Leron^R und Lamuran^R (je 1 Fall).

Gruppe D: 7 Patienten (2w., 5m.) im Alter zwischen 52 und 66 Jahren (Durchschnittsalter $58 \pm 4,2$ J) mit Hyperlipidämien. Eine Differenzierung dieser Patientengruppe in die verschiedenen Hyperlipidämietypen nach Fredrickson (20) nahmen wir nicht vor, da die Wirkung von Clofibrat auf den Fettstoffwechsel nicht das eigentliche Ziel unserer Untersuchungen war.

Von diesen 7 Patienten zeigten 5 einen erhöhten Cholesterinspiegel (Mittelwert 348 mg%), wobei die Werte über 300 mg% als erhöht angenommen wurden.

Sechs Patienten zeigten erhöhte Triglyceridwerte zwischen 300 und 580 mg% (Mittelwert 400 mg%).

Bei 4 Patienten waren sowohl Cholesterin- wie Triglyceridspiegel erhöht.

Auch bei dieser Gruppe wurden Ronicol ret.^R, Dusodril^R, Vasconicol^R und Laevadosin^R 14 Tage vor Studienbeginn abgesetzt. Lanicor^R, Reserpin^R, Sedaraupin^R, Segontin^R und Akrinor^R wurden in je einem Fall weiterhin mediziert.

Diätetische Behandlung wurde vor oder während unserer Untersuchungen nicht durchgeführt.

Alle Patienten sollten vor Aufnahme in eine dieser 4 Gruppen normale Blutwerte der Transaminasen, des Bilirubins, des Zuckers und der Harnsäure haben, keine Mikrohämaturie aufweisen sowie keinen klinischen Anhalt für eine Schilddrüsenerkrankung bieten. Diese Voraussetzungen wurden bis auf 3 Ausnahmen mit leicht erhöhten Transaminasen (SGOT 19 - 24 mU, SGPT 20 - 25 mU) von allen Versuchspersonen erfüllt.

Meßmethoden

1) Standardpapierfibrinolyse nach N. Goossens (25)

a) Materialien und Geräte:

1. Natriumcitrat 3,8 %ig, neutral
2. Citratblut 1 : 5
3. Chromatographiepapier MN 260 N zur Leerwertbestimmung
4. Standard-Fibrinpapier MN 260 N
5. Veronal-HCl-Puffer (0,05 mol) pH 7,3
6. Amidoschwarzlösung 10 B (Merck)
7. Elphorentfärber (900 ml Methanol und 100 ml Eisessig)
8. n/10 NaOH
9. Photometer "Eppendorf" mit Monochromatfilter (Hg 546 nm)
10. Normalküvetten (Type B, lichte Breite 10 mm) zum Eppendorf-Photometer
11. Brutschrank (37° C)
12. Objektträgerpinzetten
13. Glasschalen "Assistent" Nr. 2911 Größe 1 (12 x 6 x 4 cm) mit Messingdeckel und Dichtung
14. Instrumentenschalen (42 x 7,5 x 5 cm) mit Deckel
15. Reagenzgläser (Länge 9,5 cm, Durchmesser 1,5 cm)
16. Papierschneidemaschine
17. "Jencons" Zipette
18. Plastikröhrchen (für 10 ml) mit Stopfen, sterilisiert.

b) Prinzip:

Chromatographiepapier wird mit in Konzentration und Menge definierter Rinderfibrinogenlösung getränkt, die mittels Thrombinlösung in Fibrin umgewandelt wird. Definierte Teile des so erhaltenen Standardfibrinpapiers* (SFP) können dann mit der zu prüfenden Testlösung (hier verdünntes Citratplasma) inkubiert werden. Danach erfolgt die Weiterbehandlung des SFP etwa analog dem Vorgang der Elektrophorese.

* SFP wird von der Firma Machery & Nagel/Düren hergestellt und in 15,0 x 4,0 cm großen Streifen geliefert.

c) Durchführung

Citratblut (1:5) wird 5 Min. bei 3000 rpm zentrifugiert. Das Plasma wird dann abgehebert. 1 ml Plasma wird in eine Glasschale pipettiert und mit 6,5 ml Veronal-HCl-Puffer vermischt. Den SFP-Streifen (7,5 x 4,0 cm) legt man mit Pinzette in die Glasschale, verschließt diese mit einem Deckel und inkubiert das SFP 20 Stunden bei 37 °C im Brutschrank.

Nach der Inkubation werden alle Streifen 15 Minuten in einer großen Glasschale unter fließendem Leitungswasser gespült, um überschüssiges Plasma zu entfernen. Jetzt wird ein Leerwertstreifen (Chromatographiepapier ohne Fibrin) zugegeben. Alle Streifen werden dann 10 Minuten mit Amidoschwarzlösung unter ständigem Schwenken des Glasbehälters gefärbt und anschließend mit Elphorentfärber in mehreren Stufen entfärbt bis der Entfärber klar bleibt. Danach werden die Streifen an der Luft getrocknet und unter Verwerfung der Randzonen in 5 Folien ($\bar{a}$ 3 x 1 cm) zerschnitten.

Zur photometrischen Auswertung werden die Folien einzeln in 5 ml n/10 mol NaOH gegeben. Unter ständigem Schütteln werden die Folien entfärbt und anschließend die Extinktion der Farblösung im "Eppendorf"-Photometer gemessen.

Berechnung der prozentualen Lyse

$$\text{Lyse \%} = 100 - \frac{\text{Pat}_E - \text{Leerwert}}{\text{MP}_E - \text{Leerwert}} \times 100$$

Pat_E = Extinction des im Patientenplasma inkubierten SFP
 MP_E = Extinction des im Mischplasma inkubierten SFP
Leerwert = Extinction des Chromatographiepapiers
ohne Fibrin

Das als Bezugswert jeweils mituntersuchte Mischplasma wurde täglich neu aus 6-10 Citrat-Plasmen verschiedener, gesunder Patienten gebildet.

2) Spontanfibrinolyse ("clot lysis time") nach Fearnley (14)

a) Materialien und Geräte:

1. Natriumcitrat 3,8 %ig, neutral
2. Citratblut 1 : 5
3. Diäthylbarbitursäurepuffer pH 6,7+7,6
(Fa. Behring)
4. Test-Thrombin (Fa. Behring) 60 NIH Einheiten
pro Ampulle
5. Aqua bidest.
6. Reagenzgläser (Länge 9,5 cm, Durchmesser 1,5 cm)
7. Wasserbad

b) Prinzip:

Mit Diäthylbarbitursäurepuffer verdünntes Citratplasma wird mit definierter Thrombinlösung versetzt. Das dadurch entstehende Fibringerinnsel kann durch die fibrinolytischen Eigenschaften des Plasmas wieder aufgelöst werden.

c) Durchführung:

Citratplasma wird mit Diäthylbarbitursäurepuffergemisch (aa pH 6,7 + 7,6) im Verhältnis 1 : 64 verdünnt. Jeweils 1,6 ml dieser Verdünnung werden in Reagenzgläser pipettiert und mit 0,1 ml Test-Thrombinlösung (20 NIH E/ml Aqua bidest.) versetzt, verkorkt, durch wiederholtes Kippen vermischt und für 24 Stunden im Wasserbad bei 37 °C inkubiert.

Bei der Auswertung werden völlig aufgelöste Gerinnsel von teilgelösten (Bodensatz) und nicht gelösten unterschieden.

3) Plasmafibrinogen, gravimetrische Methode nach Gram (28)

4) Cholesterin- und Triglyceridspiegel,

Methode nach Antonis (1)

Diese Untersuchungen wurden vom Zentrallabor der
Universitäts-Poliklinik München durchgeführt.

Versuchsverlauf

Bei jeder Versuchsperson wurde 4 Tage vor Clofibrat-medikation der Kontroll- bzw. Ausgangswert (1. Messung) für die einzelnen Untersuchungsmethoden erstellt. Der Medikationszeitraum dauerte 30 Tage und sämtliche Untersuchungen wurden nach dem 1. Tag (2. Messung), nach 8 Tagen (3. Messung), nach 30 Tagen (4. Messung) und 8 Tage nach Beendigung der Clofibrateinnahme (5. Messung) als Auslaßversuch wiederholt.

Die Clofibratdosierung betrug 1500 mg pro die und wurde in 3 Kapseln zu je 500 mg verabreicht.

Die Blutentnahmen erfolgten immer zwischen 8 und 10 Uhr am ausgeruhten Patienten, der nüchtern in unsere Klinik zu kommen hatte. Mit 20 ml Plastik-spritzen, in denen 4 ml Natriumcitrat vorgelegt war, wurde blasenfrei das Blut aus einer Cubitalvene entnommen und anschließend bei 3000 rpm zentrifugiert.

Die Laboruntersuchungen wurden im unmittelbaren Anschluß durchgeführt. Wurden Untersuchungen wie die SFP-Lyse und Spontanfibrinolyse doppelt durchgeführt, so liegen den Ergebnissen die arithmetischen Mittel zu Grunde. Versuchszeitraum war September 1969 bis Juni 1970.

Ergebnisse

Standardpapierfibrinolyse (SFP)

Die SFP zeigt bei den Patientengruppen eine trendmäßige aber nicht signifikante und bei der Kontroll-Gruppe A zum Teil (d. h. nicht bei allen Meßzeiten) eine signifikante Zunahme der fibrinolytischen Aktivität. Die von uns als "Trend" bezeichneten Änderungen sind zwar bei graphischer Darstellung deutlich erkennbar, jedoch bei statistischer Berechnung nicht signifikant. Dies hängt vor allem mit dem Fehler der Methode ($VK = 6,3$) zusammen.

Die mitunter negativen Lysewerte lassen sich wie folgt erklären. Die Lyse-Aktivität des Plasmas der jeweiligen Versuchspersonen (VP) wurde auf ein Mischplasma (MP) bezogen, das von verschiedenen - angeblich gesunden - Personen täglich neu gewonnen wurde. Wenn der Extinktionswert des MP niedriger war als der der VP ergaben sich nach der bei der Versuchsbeschreibung angegebenen Formel negative Lysewerte.

Bei der Kontrollgruppe (Gruppe A) beobachteten wir am ersten Tag nach Clofibratmedikation (2. Mess.) einen signifikanten Anstieg* der Lyse zum negativen Ausgangswert (1. Mess. $\bar{x} = -1,74\%$) um 8,15% auf 6,4% ($p < 0,05$). Im weiteren Versuchsverlauf fielen die Werte wieder leicht ab bis auf 2,74% bei der 4. Mess. und stiegen beim Auslaßversuch ($\bar{x} = 6,59\%$) im Verhältnis zum Ausgangswert signifikant an ($p < 0,05$). Auffallend war in dieser Gruppe eine große Inhomogenität der Werte.

* Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test nach Student. p-Werte, die kleiner als 0,05 waren, wurden als signifikanter Unterschied angenommen.

Patienten mit obliterierenden Angiopathien und Marcumarbehandlung (Gruppe B) zeigten keinen signifikanten Unterschied der Lysewerte während des Versuchsverlaufes. Die arithmetischen Mittelwerte nahmen jedoch während der Medikation von 0,03% (1. Mess.) bis auf 3,9% (4. Mess.) zu. Der Auslaßwert war mit $\bar{x} = -0,12\%$ wieder dem Kontrollwert angenähert. In dieser Gruppe kann man nur von trendmäßiger Lysezunahme sprechen.

In der Gruppe C (Patienten mit obliterierenden Angiopathien ohne Marcumarbehandlung) betrug der Ausgangswert $\bar{x} = 3,78\%$. Dieser fiel bei der 2. Mess. ($\bar{x} = -3,1\%$) um 6,89% signifikant ab ($p < 0,01$); stieg danach wieder an und war bei der 4. Mess. mit $\bar{x} = 4,02\%$ signifikant erhöht gegenüber der 2. Mess. ($p < 0,01$) und 3. Mess. ($p < 0,05$). Der Auslaßwert war mit $\bar{x} = 0,5\%$ zu den vorher gemessenen Werten nicht signifikant erniedrigt.

Bei der Gruppe D (Patienten mit Hypercholesterinämie und/oder Hypertriglyceridämie) stellten wir vom Kontrollwert ausgehend eine mäßige Zunahme der $\bar{x}$ -Lysewerte fest, die auch beim Auslaßversuch erhöht waren. Der statistische Vergleich in dieser Gruppe ergab jedoch keine signifikanten Veränderungen, sodaß man auch hier nur von einem Trend sprechen kann.

Spontanfibrinolyse

Bei dieser Untersuchungstechnik, die als semiquantitative Methode anzusehen ist, wurden die Ergebnisse völlig gelöste Gerinnsel mit 5, teilgelöste (Bodensatz) mit 3 und nicht gelöste mit 1 für die statistische Ausrechnung bewertet. Bei der optischen Beurteilung der Versuche kam es mitunter zu Ergebnissen, die

sich nicht genau in dieses Schema einstufen ließen. In solchen Fällen wurden dann als Zwischenwerte 2 oder 4 herangezogen.

In der Gruppe A korrelierten die hier gefundenen Werte gut mit denen der SPF. In der Kontroll-Messung war keine Lyse nachzuweisen. Während der Medikation nahm die fibrinolytische Aktivität signifikant in bezug auf den Kontrollwert zu (1./2., 1./3., 1./4. Mess. $p < 0,01$). Im Auslaßwert sank die Lyse im Gegensatz zur SPF auch wieder signifikant ab (4./5. Mess. $p < 0,01$).

Bei der Gruppe B beobachteten wir rein rechnerisch eine geringe Zunahme der fibrinolytischen Aktivität bis zur 3. Mess., die danach wieder abnahm. Man könnte hier vielleicht von einem Trend sprechen. Signifikante Veränderungen waren nicht nachzuweisen.

Auch bei Gruppe C war während der Behandlung eine trendmäßige Lysezunahme festzustellen, die im Auslaßversuch wieder abnahm. Bei der statistischen Berechnung fiel aber eine hohe Inhomogenität der Werte auf, die somit keine sichere Beurteilung zuließ.

Gruppe D zeigte sowohl im Kontrollversuch wie auch während der Behandlung und im Auslaßversuch keine fibrinolytische Aktivität.

Fibrinogen

Sämtliche Mittelwerte lagen im Normbereich zwischen 200 - 400 mg%. Der $\bar{x}$ -Kontrollwert der Gruppe A lag mit 255 mg% um ungefähr 30% unter denen der anderen Gruppen (350 mg%), was wohl mit dem niedrigen Durchschnittsalter ($27 \pm 3,9$ J) dieser Gruppe zu erklären ist.

In der Behandlungsphase beobachteten wir einen Abfall der Mittelwerte, der, wenn auch meist nur gering, in allen Gruppen ungefähr gleichförmig war. Ebenso übereinstimmend war der Anstieg des Mittelwertes in allen Gruppen beim Auslaßversuch.

Die statistische Berechnung der Werte ergab nur für die Gruppe A signifikante Änderungen. Nach 4-wöchiger Behandlung war der $\bar{x}$ -Wert auf 217 mg% (1./4. Mess. $p < 0,05$) abgefallen und zeigte dann mit 265 mg% in dem anschließenden Auslaßversuch einen signifikanten Anstieg (4./5. Mess. $p < 0,01$).

Wählt man die 14 Patienten aus, die einen erhöhten Ausgangswert (über 350 mg%) hatten, so nahm dieser bei der 4. Mess. vom Kontrollwert $\bar{x} = 395$ mg% um 13,5% ab auf 345 mg% und stieg im Auslaßversuch wieder um 10,6% auf 382 mg% an. Bei den übrigen VP nahm der Fibrinogenspiegel um 6,7% während des Behandlungszeitraumes ab, und stieg danach um 11,7% auf den Auslaßwert an, der um 4,2% über dem Kontrollwert lag.

Triglyceride

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich nur mäßige Änderungen der Ergebnisse. Die Mittelwerte nahmen zwar vom Kontrollwert ausgehend (88,5 mg%) während der Behandlungsphase um ca. 18% ab (72 mg% bei der 4. Mess.) und stiegen danach beim Auslaßversuch wieder bis auf 87,5 mg% an, zeigten aber keine signifikanten Änderungen.

Gruppe B wies während der Medikation einen signifikanten Abfall auf (1./4. Mess. $p < 0,05$). Im Auslaßversuch stiegen die Mittelwerte wieder nahezu auf den Kontrollwert an.

Der Werteverlauf der Gruppe C ähnelte abgesehen vom höheren Kontrollwert ($\bar{x} = 138 \text{ mg\%}$) dem der Gruppe A und ergab ebenfalls keine signifikanten Änderungen.

Bei Patienten mit erhöhten Tri.- und Col.-werten (Gruppe D) waren die Ergebnisse am auffallendsten. Der Ausgangswert mit $358,5 \text{ mg\%}$ fiel bereits nach dem 1. Behandlungstag auf $285 \text{ mg\%}$ ab und war bei Medikationsende mit $97,1\%$ um 73% erniedrigt (1./4. Mess. $p < 0,005$). Nach Absetzen des Clofibrates stieg der Mittelwert wieder auf $314,7 \text{ mg\%}$ an (4./5. Mess. $p < 0,005$).

Cholesterin

Bei den Gruppen A, B und C waren die Ergebnisverläufe etwa ähnlich wie bei den Triglyceriden. Auch hier fielen die Mittelwerte während der Behandlung ab, um im Auslaßversuch wieder anzusteigen, zeigten aber ebenfalls keine signifikanten Veränderungen.

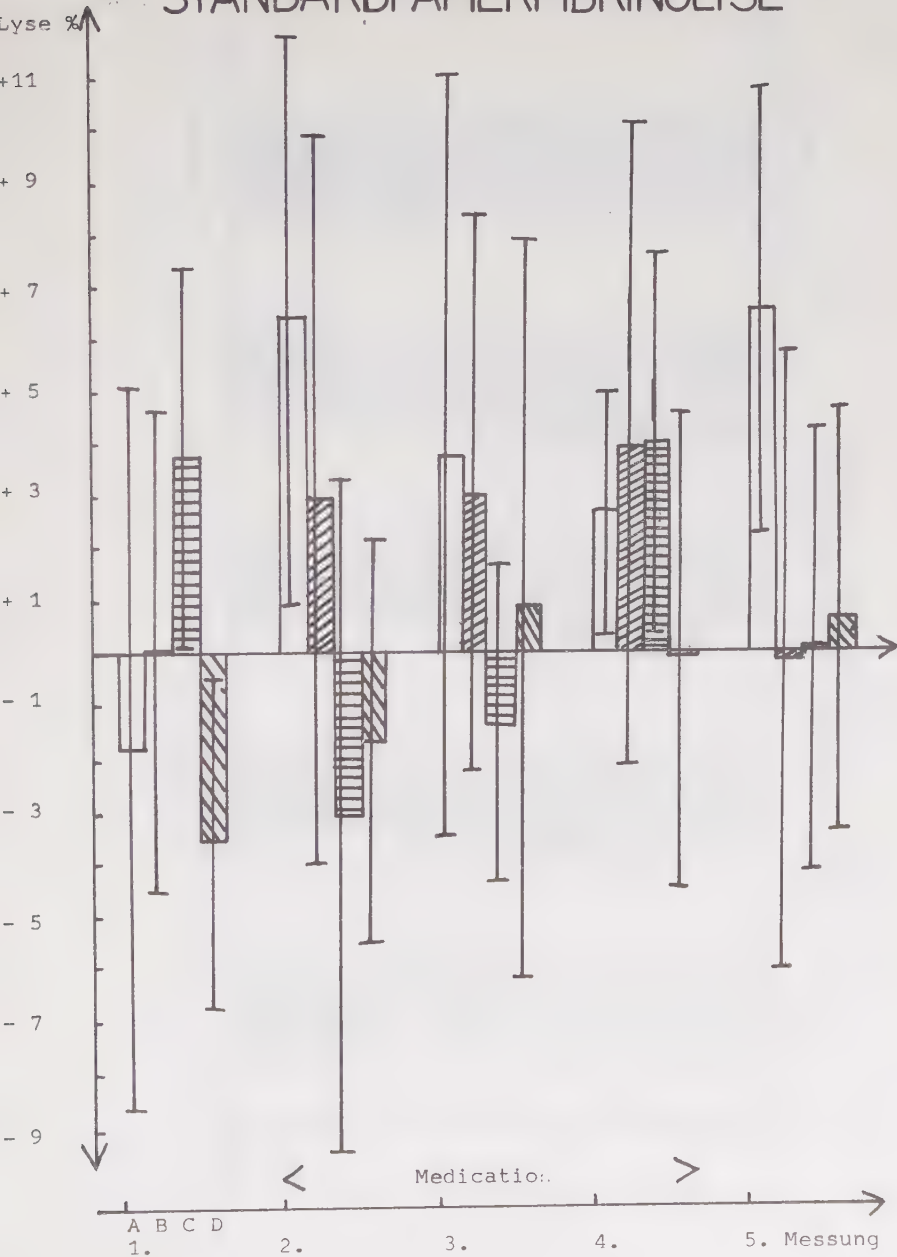
Die Gruppe D hatte einen Kontrollwert von $\bar{x} = 317 \text{ mg\%}$. Dieser Wert fiel während der Behandlung um 30% auf $225 \text{ mg\%}$ bei der 4. Mess. signifikant ab ($p < 0,005$). Mit $260 \text{ mg\%}$ war das Ergebnis des Auslaßversuches um 15% höher als nach 4-wöchiger Medikation, lag jedoch immer noch um 18% signifikant unter dem Kontrollwert ($p < 0,005$).

Legende zu den Abbildungen 1 bis 5

Die Abbildungen 1 bis 5 auf den Seiten 25 bis 29 geben die Mittelwerte mit den Standardabweichungen der untersuchten Parameter bei den Gruppen A bis D wieder.

Vor (1. Messung), während (nach 1 Tag 2. Messung, nach 8 Tagen 3. Messung, nach 30 Tagen 4. Messung) und 8 Tage nach der Behandlung (5. Messung) mit Clofibrat.

Abb. 1 STANDARDPAPIERFIBRINOLYSE



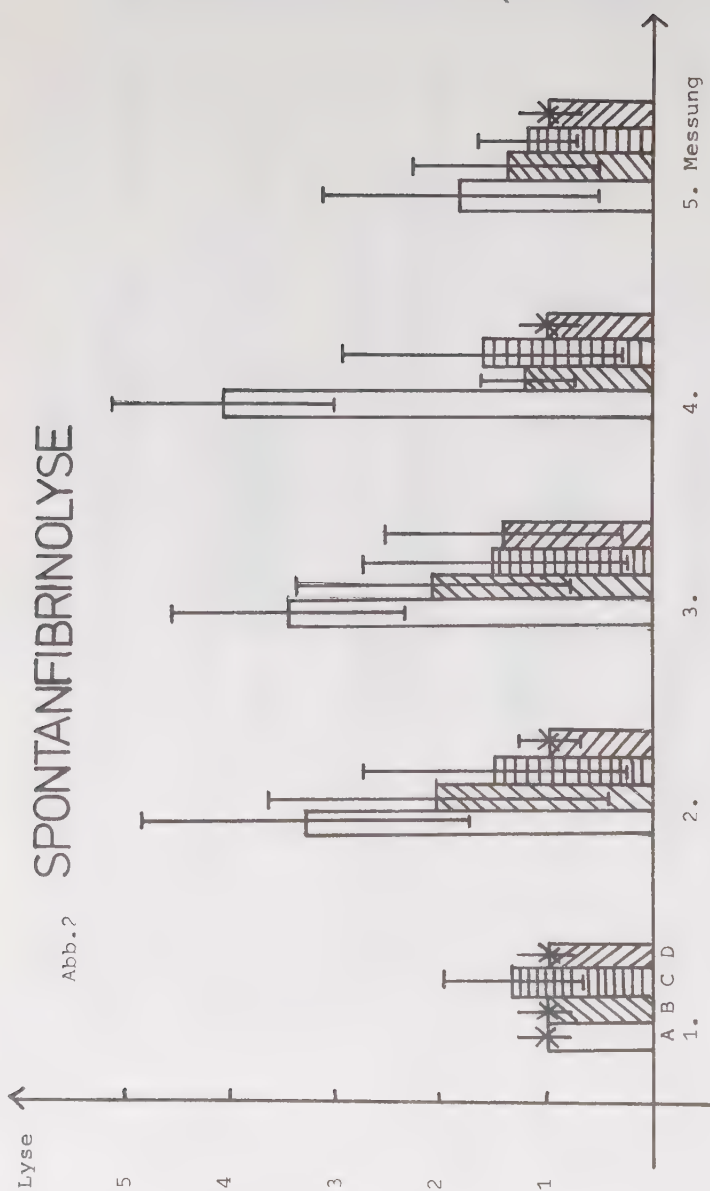
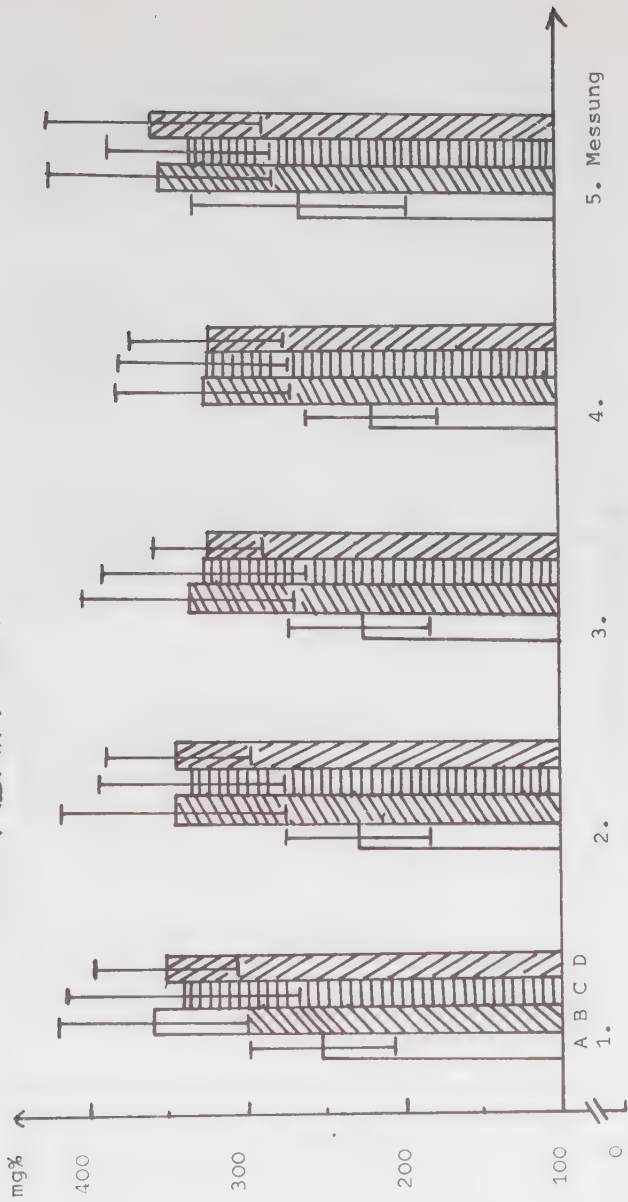
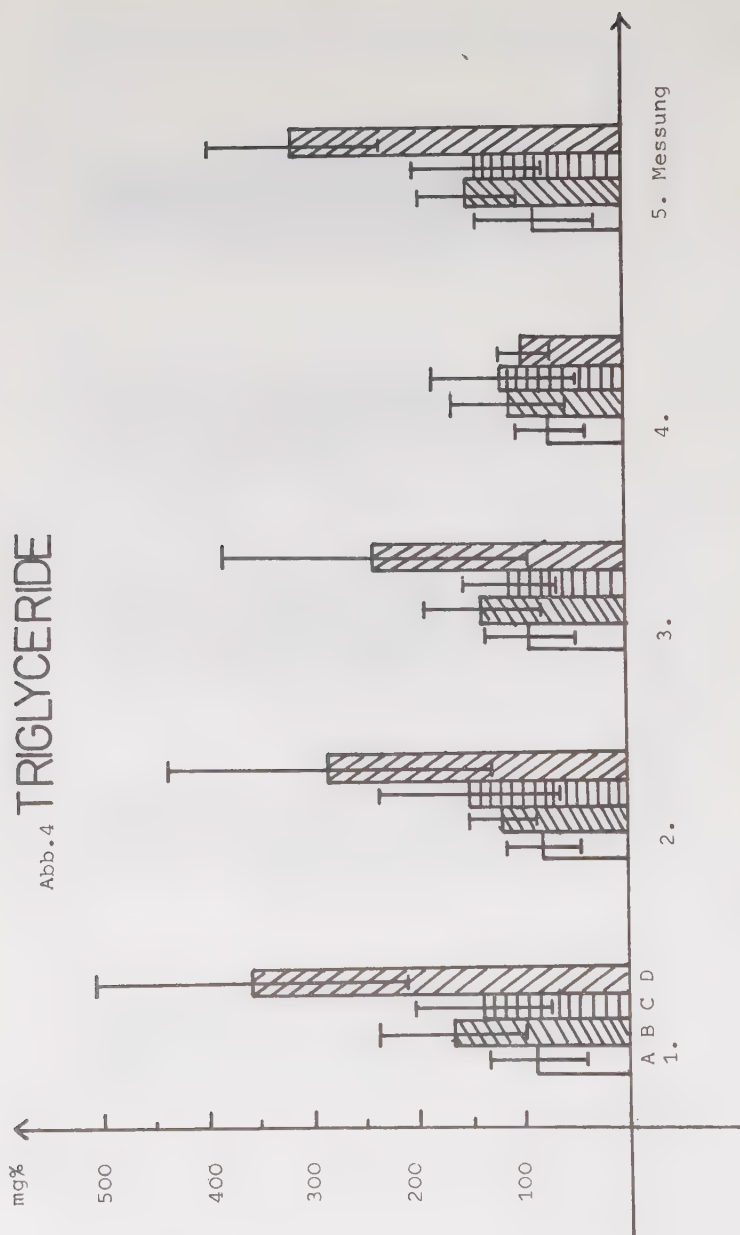


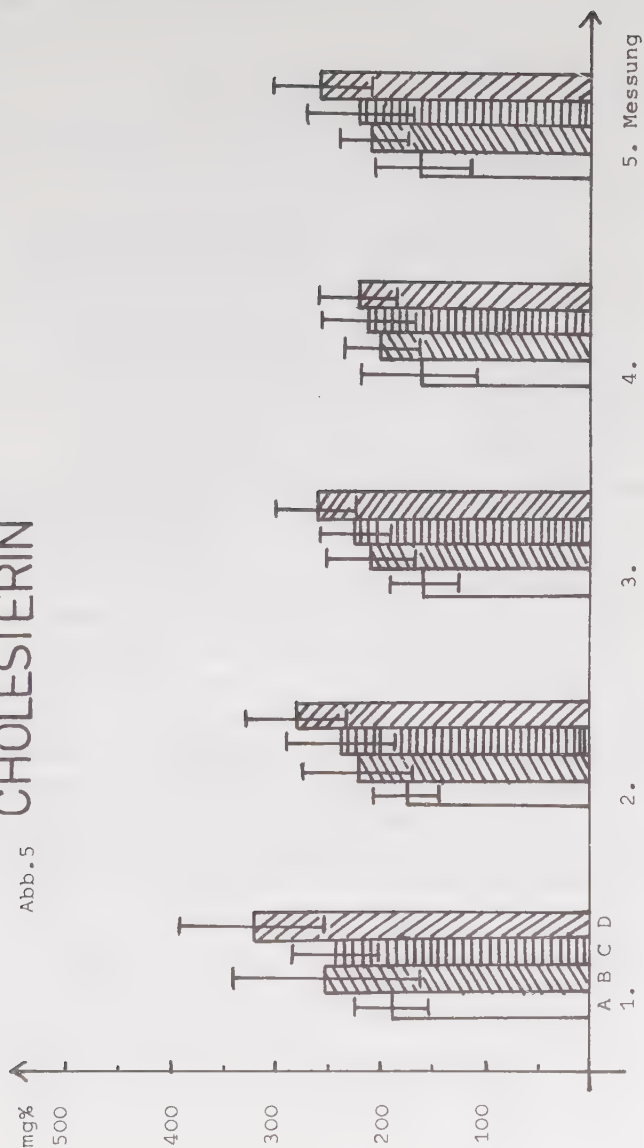
Abb. 3
FIBRINOGEN





CHOLESTERIN

Abb. 5



D i s k u s s i o n

Clofibrat ist als lipidsenkendes Medikament am weitesten verbreitet. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Nach Lung lassen sich die hierzu vorliegenden Theorien in mehrere Gruppen einteilen (36): Hemmung der Cholesterinsynthese durch verminderten Acetateinbau in das Cholesterin, Hemmung der Triglyceridsynthese bzw. Freisetzung von triglyceridhaltigen Lipoproteinen aus der Leber, Steigerung des Cholesterin- und Triglyceridkatabolismus. Dem von Thorp (54) postulierten Mechanismus, nach dem es durch Clofibrat zu einer Verdrängung von Thyroxin aus seiner Albuminbindung kommen soll und somit die Leber vermehrt Thyroxin erhält und dadurch zu einem Lipolyserückgang und zu einer Verminderung der Lipidsynthese führt, wird entgegengesetzt, daß der Clofibratspiegel in therapeutischer Dosierung (1500 mg pro die) die dafür nötige Konzentration nicht erreicht.

Die Chol.- und Tri.-werte nahmen bei unseren Untersuchungen während der Clofibratmedikation ab und korrelieren mit anderen Autoren (4,12,21,34,35,47). Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten zeigten unter Clofibratmedikation einen signifikanten Abfall von 73%, während dieser bei den übrigen Gruppen mit normalem Ausgangswert wesentlich geringer war. Erhöhte Cholesterinwerte fielen während unserer Behandlung zwar auch signifikant, jedoch nur um 30% ab. Diese Unterschiede wurden ebenfalls von den oben angeführten Autoren beschrieben.

Auch in Hinsicht auf den Plasmafibrinogenspiegel stimmen unsere Ergebnisse weitgehend mit denen anderer Untersucher überein. Bei der Kontrollgruppe (junge Versuchspersonen mit normalem Ausgangswert) fanden wir während der Behandlung eine signifikante Abnahme des Fibrinogenspiegels um ca. 15%, die im Widerspruch zu anderen Autoren steht. Sie konnten eine Abnahme nur bei erhöhten Ausgangswerten nachweisen (27,12,40,41,52). Beschrieben wird ein umso größerer Abfall, je höher der Ausgangswert ist. Nehmen wir aus unseren Versuchspersonen die 14 Patienten heraus, deren Ausgangswerte über 350 mg% lagen, so stellten auch wir bei dieser Gruppe während der Behandlung eine deutliche Abnahme des Fibrinogenspiegels um 13,5% fest. Bei den übrigen 23 Patienten, deren Ausgangswerte normal waren, betrug die Abnahme nur 6,7%.

Wie die oben genannten Untersucher könnten auch wir zwischen erhöhten Chol.- und Tri.-werten und erhöhtem Plasmafibrinogenspiegel keinen Zusammenhang finden. Einen solchen beschrieb erstmals Suschke (51). Bei seinen Untersuchungen war die statistische Signifikanz für Kinder (nephrotisches Syndrom war die häufigste Diagnose) mit $p < 0,05$ wesentlich größer als für Erwachsene ($p < 0,25$), die ca. 50 Jahre alt waren, und vorwiegend an Arteriopathien, Adipositas und Diabetes mellitus litten.

Dormandy fand signifikante Zusammenhänge zwischen erhöhtem Plasmafibrinogenspiegel, erhöhter Blutviskosität und peripheren Durchblutungsstörungen (nicht jedoch mit erhöhten Blutfettwerten), und stellte weiterhin fest, daß es unter Clofibrat-

medikation zu einem Abfall des Plasmafibrinogens und der Blutviskosität kommt (10,11). Die Beeinflussung der Fibrinolyse wurde von ihm nicht untersucht.

Die Wirkung des Clofibrates auf die Fibrinolyse wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Mit der Standardpapierfibrinolyse nach Goossens konnten wir bei der Kontrollgruppe (A) eine signifikante Lyseaktivierung feststellen. Die Werte lagen jedoch nur wenig außerhalb der Fehlerbreite der Methode und blieben auch im Auslaßversuch erhöht. Diese Aktivierung, die auch bei der Spontanfibrinolyse nach Fearnley auftrat, dürfte ohne klinische Bedeutung sein. Cotton et Wade kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie fanden auch bei Patienten mit Arteriopathien unter Clofibratmedikation eine Lyseaktivierung (8).

Bei den Patientengruppen dagegen konnten wir keine signifikanten Änderungen der Fibrinolyseaktivität feststellen. Zu gleichen Ergebnissen kamen die meisten Vor-Untersucher (2,22,27,40,41,52).

Chakrabarti et al. fanden im Gegensatz dazu bei vergleichbarem Patientengut eine Abnahme der fibrinolytischen Aktivität (6). Grund hierfür ist vielleicht die von ihnen verwendete "Clot-lysis-time", während die anderen Untersucher die "Euglobulin-lysis-time" benutzten.

Bei dem früher verwendeten Kombinationspräparat (244,5 mg Clofibrat + 5,5 mg Androsteron) wurde bei vergleichbarer Medikation meist eine Steigerung der Fibrinolyse beschrieben (2,17,30,49).

Die Ursache dafür wurde dem Androsteronanteil zugesprochen (6), da Fearnley bei einer Dosierung von 25 mg Testosteron pro die eine deutliche Fibrinolysesteigerung nachweisen konnte (15).

Nur bei Gruppe A stimmt eine Abnahme des Plasmafibrinogenspiegels mit der Zunahme der fibrinolytischen Aktivität überein. Eine Erklärung hierfür ist vielleicht im jugendlichen Alter der Kontrollgruppen zu suchen.

Nicht bestätigt werden konnte der Befund von Schorer (48), die bei 6 Patienten nur mit Marcumarbehandlung eine stärkere Lysequote feststellte als bei der Kontrollgruppe ohne Antikoagulantien-dauertherapie.

Eine große schottische Studie untersuchte Clofibrat auf seine prophylaktische Wirkung hinsichtlich Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße. Von 620 Patienten ohne Clofibratmedikation starben 13% am akuten Herzinfarkt während von 594 behandelten Patienten 10% starben, was für keine prophylaktische Wirkung spricht. Nach Ansicht der Autoren hingegen sollen Patienten mit pectanginösen Beschwerden unter Clofibratmedikation wesentlich besser geschützt sein vor einem Herzinfarkt als vergleichbare Patienten ohne Clofibrat. Und zwar sei dieser Effekt unabhängig von der lipidsenkenden Wirkung (42,44).

Bei weiteren Medikamentuntersuchungen mit der Standardpapierfibrinolyse empfiehlt es sich aus mehreren Blutentnahmen vor Medikationsbeginn ein Poolplasma zu gewinnen und dieses einzufrieren, um es dann als Kontrollwert zu verwenden.

Nach Beittinger wird die fibrinolytische Eigenschaft des Plasmas durch das Einfrieren (-30°C) nicht beeinflusst und bleibt für ca. 6 Monate in seiner fibrinolytischen Aktivität unverändert (3). Empfohlen wird für ein solches Poolplasma außerdem der Zusatz eines Fibrinolyseinhibitors (z.B. AMCA, Trasylol). Diese neueren Erkenntnisse standen uns während des Versuchszeitraumes noch nicht zur Verfügung. Das von uns verwendete frische und immer neu gewonnene Mischplasma ließ gewisse Aktivitätsschwankungen nicht ausschließen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Der Einfluß von Clofibrat auf die Fibrinolyse während vierwöchiger Behandlung wurde mit der Standardpapierfibrinolyse n. Goossens und der Spontanfibrinolyse n. Fearnley untersucht. Außerdem wurden der Plasmafibrinogen-, Cholesterin- und Triglyceridspiegel bestimmt.

Versuchspersonen: 10 gesunde Versuchspersonen (Durchschnittsalter 27 J.), 10 Patienten mit obliterierenden Angiopathien unter peroraler Antikoagulantienbehandlung (Phenprocoumon, Durchschnittsalter 60 J.), 10 Patienten mit obliterierenden Angiopathien ohne Antikoagulantienbehandlung (Durchschnittsalter 59 J.), 7 Patienten mit Hypertriglyceridämie und/oder Hypercholesterinämie (Durchschnittsalter 58 J.).

1500 mg Clofibrat wurden 3 x täglich in Kapseln zu 500 mg eingenommen. Vier Tage vor (Kontrollwert), einen Tag, acht Tage und 30 Tage nach Medikationsbeginn, sowie acht Tage nach Absetzen des Medikamentes (Auslaßversuch) wurden die Messungen durchgeführt.

Bei gesunden Versuchspersonen war eine geringe, signifikante Fibrinolysesteigerung festzustellen, die nur wenig außerhalb der Fehlerbreite der Methode lag. Sie konnte mit beiden Lysetesten nachgewiesen werden.

Die Patientengruppen zeigten keine signifikante Änderung der fibrinolytischen Aktivität.

Der Plasmafibrinogenspiegel fiel nur bei den gesunden Versuchspersonen ab. Wählt man die Personen der Patientengruppen mit erhöhten Fibrinogenkontrollwerten (über 350 mg%) aus, so zeigten diese mit 13,5% eine deutliche Abnahme des Fibrinogenspiegels während der Medikation als die, deren Ausgangswerte normal waren.

Die Cholesterin- und Triglyceridwerte nahmen bei allen Gruppen ab. Bei erhöhten Tri.-werten betrug der Abfall 73%, bei erhöhten Chol.-werten 30%.

Zusammenhänge zwischen erhöhten Chol.- und Tri.-werten, erhöhtem Fibrinogenspiegel und Änderungen der fibrinolytischen Aktivität konnten bei den Patientengruppen nicht nachgewiesen werden.

Gesunde Versuchspersonen zeigten bei abfallendem Fibrinogenspiegel eine Zunahme der fibrinolytischen Aktivität.

Literaturverzeichnis

- 1 Antonis, A.: Automatic technics in serumlipid analyses. Technicon Intern. Symposion (1964)
- 2 Barth, P., Kommerell, B.: Wirkung von Clofibrat auf die Blutgerinnung.
Med. Klin. 61: 1466 (1966)
- 3 Beitinger, B.: Über die fibrinolytische Aktivität von Humanplasma unter verschiedenen Lagerungsbedingungen, gemessen mit der Standardpapierfibrinolyse. Med. Diss. München (1973)
- 4 Braunsteiner, H. et al.: Langzeitbehandlung von bisher therapierefraktären Fällen primärer Hypertriglyceridämie des Erwachsenen mit Äthyl- p - chlorphenoxisobutyrate.
Dtsch. med. Wschr. 92: 2302 (1967)
- 5 Burkart, F. et al.: Die fibrinolytische Therapie beim akuten Myocardinfarkt.
Schweiz. med. Wschr. 103:1814 (1973)
- 6 Chakrabarti, R., Fearnley, G.R.: Effects of clofibrate on fibrinolysis, platelet stickness, plasmafibrinogen and serumcholesterol.
Lancet II 1007 (1968)
- 7 Cotton, R.C., Wade, E.G.: Further observations on the effect of ethyl-a-p-chlorphenoxisobutyrate and androsterone on plasmafibrinogen and serumcholesterol in patients with ischaemic heart disease.
J. Atheroscler. R. 6: 98 (1966)
- 8 Cotton, R.C., Wade, E.G.: Clofibrate and the fibrinolytic system. Lancet I 263 (1969)
- 9 Dobrowolski, L.: Über die Bedeutung der Blutfette in der Pathogenese der Arteriosklerose.
Zschr. Präklin. Ger. 4: 473 (1972)
- 10 Dormandy, J.A., Hoare, E.: Clinical, haemodynamic, rheological and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication.
Brit. med. J. 4: 576 (1973)
- 11 Dormandy, J.A., Hoare, E. et al.: Prognostic significance of rheological and biochemical findings in patients with intermittent claudication.
Brit. med. J. 4: 581 (1973)

- 12 Dormandy, J.A., Gutteridge, J.M. et al.: Effect of clofibrate on blood viscosity in intermittent claudication. Brit. med. J. 4: 259 (1974)
- 13 Ebermaier, P.: Über den Einfluß von Clofibrat auf die Blutgerinnung. Med. Diss. München (1971)
- 14 Fearnley, G.R. et al.: Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm, with a simple method of measuring natural fibrinolysis. Clin. Sci. 16: 645 (1957)
- 15 Fearnley, G.R., Chakrabarti, R.: Increase of blood fibrinolytic activity by testosterone. Lancet I: 128 (1962)
- 16 Fearnley, G.R., Chakrabarti, R.: Pharmacological enhancement of fibrinolytic activity of blood. J. clin. Path. 17: 328 (1964)
- 17 Fearnley, G.R., Chakrabarti, R.: Fibrinolytic effects of diguanides plus ethyloestrenol in occlusive vascular disease. Lancet I: 1008 (1967)
- 18 Fischbacher, W.: Untersuchungen über Qualität und Quantität der Therapeutischen Fibrinolyse im TEG. Klin. Wschr. 46: 1000 (1968)
- 19 Fischer, M., Irisigler, K.: Zur Wirkung von Regelen auf Serumlipide und Plättchenaggregation bei arterieller Verschlusskrankheit. Int. J. clin. Pharm. 13: 248 (1968)
- 20 Fredrickson, D.S., Lees, R.S.: A system for phenotyping hyperlipoproteinaemia. Circulation 31: 321 (1965)
- 21 Gietz, E.: Beeinflussung der Serumlipide durch Clofibrat bei der Atherosklerose. Med. Klin. 62: 336 (1967)
- 22 Goodhart, J.M., Dewar, H.A.: Effect of Atromid-S on fibrinolytic activity in patients with ischaemic heart disease and normal blood cholesterol levels. Brit. med. J. 3: 325 (1966)
- 23 Goossens, N., Gastpar, H.: Antikoagulantienfibel J.F. Lehmanns Verlag (München) 1957 S. 39
- 24 Goossens, N.: Über Fibrinolyseaktivierung in vitro und in vivo durch Nikotinsäure und deren Mischungen. Med. Welt. 18 (N.F.): 899 (1967)

- 25 Goossens, N.: Standardisierte Fibrinolysebestimmung
Med. Welt. 21(N.F.): 1816 (1970)
- 26 Goossens, N.: The effect of antiinflammatory drugs
on the blood coagulation system. Selected therapeutic
problems in rheumatoid arthritis. International
Symposium Geneva 1973 Urban & Schwarzenberg (Mün-
chen) S. 12 (1974)
- 27 Gormsen, J., Laursen, B.: Studies on pharmacological
enhancement of fibrinolytic activity.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl. 32 546
(1969)
- 28 Gram, H.Chr.: A new method for estimation of plasma-
fibrinogen.
J. of biol. Chem. 49: 279 (1921)
- 29 Hess, H., Goossens, N., Frost, H.: Behandlung rezi-
divierender Embolien in Extremitätenarterien mit
Streptokinase und Urokinase.
Fortschr. Med. 84: 296 (1966)
- 30 Hocking, E.D., Chakrabarti, R., Fearnley, G.R.:
Effect of biguanide and Atromid on fibrinolysis.
J. Atheroscler. R. 7: 121 (1967)
- 31 v. Ingersleben, M.: Über den Einfluß einiger
alkoholischer Getränke auf die spontane Fibrinolyse.
Med. Diss. München (1969)
- 32 Jaenecke, J.: Antikoagulantien- und Fibrinolyse-
therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1971) S. 60
- 33 Knüchel, F.: Hyperlipidämien: Vorkommen, Bedeutung,
Therapie. Med. Welt 18 (N.f.) 1848 (1967)
- 34 Knüchel, F.: Ochs, H.: Behandlungserfolge bei ge-
zielter und ungezielter Therapie von Hyperlipopro-
teinämien. Med. Welt 24 (N.F.) 1019 (1973)
- 35 Laubinger, G.: Bedeutung des Clofibrates für die
Behandlung der Fettstoffwechselstörungen.
Med. Klin. 63: 139 (1968)
- 36 Lung, P.D.: Zum Wirkungsmechanismus von Clofibrat.
Ther. d. Gegenw. 114:204 (1975)
- 37 Markwardt, F., Landmann, H., Klöcking, H.P.:
Fibrinolytika und Antifibrinolytika.
Gustav Fischer Verlag Jena (1972) a) S.72, b) S.82

- 38 Marx, R., Schmidt, H.: Über den Einfluß von Antikoagulantien auf die Fibrinolyse im menschlichen Serum. *Ärztl. Forsch.* 5: 192 (1951)
- 39 Nicola, P. de: Prologed fibrinolytic prophylactid treatment with nicotinic acid derivatives and MAO-inhibitors. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (stuttg.) Suppl.* 20:289 (1966)
- 40 Ogston, C.M. et al.: The effect of Atromid and Atromid-S on plasmafibrinogen and plasminogen levels. *Curr. Ther. Res.* 7: 437 (1965)
- 41 Ogston, C.M. et al.: The effect of clofibrate on components of the fibrinolytic enzyme system. *J. Atheroscler. R.* 16:273 (1972)
- 42 Physicians of the Newcastle upon Tyne Region: Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. *Brit. med. J.* 4: 767 (1971)
- 43 Prokopwicz, J. et al.: Fibrinolytic activity of tissue sections of dog kidney. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 12: 394 (1964)
- 44 Research Committee of the Scottish Society of Physicians: Ischaemic heart disease: A secondary prevention trial using clofibrate. *Brit. med. J.* 4: 775 (1971)
- 45 Sahli, W.: Über das Vorkommen von Pepsin und Trypsin im normalen menschlichen Urin. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 36: 209 (1885)
- 46 Schettler, G.: Der fettstoffwechselgestörte Gefäßkranke in der Praxis. *Herz/Kreisl.* 6: 417 (1974)
- 47 Schneider, J., Kaffarnik, H.: Therapie der primären Hyperlipidämien. *Dtsch. med. Wschr.* 96: 831 (1971)
- 48 Schorer, B.: Über die Standardisierung und Vereinfachung der Spontanpapierfibrinolyse (Eluatiionsmethode). *Med. Diss. München* (1970)
- 49 Srivastava, S.C., Smith, M.J., Dewar, H.A.: The effect of Atromid on fibrinolytic activity of patients with ischaemic heart disease and hypercholesterolaemia. *J. Atheroscler. R.* 3: 640 (1963)

- 50 Steger, W., Witte, S.: Gerinnung und Fibrinolyse bei Langzeitbehandlung mit Complamin.
Fortschr. Med. 88: 627 (1970)
- 51 Suschke J., Foldenauer, A.: Untersuchungen über die Beziehung zwischen Serumcholesterin und Plasmafibrinogen.
Dtsch. med. Wschr. 93: 17/5 (1968)
- 52 Sweet, B., Rifkind, B.M., Mc Nicol, G.B.: The effect of Atromid-S on the fibrinolytic enzyme system. J. Atheroscler. R. 5: 347 (1965)
- 53 Thomson, W.B., Green, J., Lynn Evans, I.: The effect of some physiological stimulation fibrinolytic activity in man measured by the heparin fractionation method.
J. clin. Path. 17: 341 (1964)
- 54 Thorp, J.M., Waring, W.S.: Modification of metabolism and distribution of lipids by ethylchlorophenoxyisobutyrate.
Nature (Lond.) 194: 948 (1962)
- 55 Tillett, W.S., Garner, R.L.: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci.
J. exp. Med. 58: 485 (1933)
- 56 Tillett, W.S., Johnson, A.J., Mc Carty, W.R.: Intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients.
J. cli. Invest. 34: 1699 (1955)
- 57 Wagner - Jauregg, A. et al.: Antirheumatics with fibrinolytic properties.
Arzneim. Forsch. 23: 911 (1973)
- 58 Westphal, O., Lüderitz, O.: Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden gramnegativer Bakterien.
Angew. Chem. 66: 407 (1954)
- 59 Williams, J.R.B.: The fibrinolytic activity of urine.
Brit. J. exp. Path. 32: 530 (1951)
- 60 Zantl, H.: Fibrinolysebestimmungsmethoden und Fibrinolyseaktivierung durch Heparin und Nikotinsäure. Med. Diss. München (1966)

L e b e n s l a u f

Am 3.8.1945 wurde ich, Nikolaus Bator, in Kemnat/Krs. Günzburg als siebtes Kind des Landgerichtsdirektors Dr. Paul Bator und seiner Ehefrau Maria, geborene Behrendt, geboren.

Nach fünf Jahren Volksschule wechselte ich 1956 an das Humanistische Gymnasium der Zisterzienser in Bregenz-Mehrerau über und legte dort 1965 die Reifeprüfung ab. 1966 erhielt ich nach einer Zusatzprüfung die Anerkennung des Reifezeugnisses für die Bundesrepublik Deutschland.

Im Sommersemester 1966 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München, an der ich 1969 die ärztliche Vorprüfung, im Juli 1972 das Staatsexamen bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in Augsburg und Schrobenhausen. Im September 1973 erhielt ich die Approbation als Arzt. Anschließend wurde ich zum 15-monatigen Grundwehrdienst als Stabsarzt eingezogen.

Am 1.1.1975 begann ich meine jetzige Ausbildung zum Frauenarzt an der Staatlichen Frauenklinik und Hebammenschule in Bamberg.

